

Entrevista a Francisco Guarner

Bru Papell

Gastroenteròleg i investigador del projecte MetaHIT

«L'enterotip és relativament estable: es pot modificar temporalment, però no de manera permanent»

Fa cinc anys els mitjans es van fer ressò dels primers resultats d'un projecte d'envergadura similar al Projecte Genoma Humà, però destinat a estudiar els microorganismes que viuen amb nosaltres. La branca europea del Projecte Microbioma Humà es va centrar en els nostres veïns intestinals i va dur a terme una tasca ingent de seqüenciació i identificació de multitud de microorganismes, la majoria bacteris. D'aquí va sorgir la hipòtesi dels enterotips, segons la qual els humans tindriem tres grans tipus de flora intestinal en funció de si el gènere dominant és *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus*. La proposta va tenir força repercussió i no va estar exempta de crítiques; per això conversem amb Francisco Guarner, gastroenteròleg de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona i un dels investigadors rere el consorci europeu MetaHIT.

La gran diferència entre el projecte nord-americà —Human Microbiome Project— i l'europeu —Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)— és que a l'altra banda de l'Atlàntic es van centrar en la seqüenciació d'un únic gen: l'rDNA 16S, que codifica un component dels ribosomes dels procariotes. En canvi, nosaltres vam seqüenciar tot el genoma microbià, de manera que la quantitat de dades que hem aconseguit és ingent, cosa que ens ha permès guanyar en resolució.

Per això podeu postular l'existència dels enterotips?

Efectivament. Vam disposar de més solidesa a l'hora d'entendre l'ecosistema que els bacteris formen als nostres budells. Vam tenir arguments per evidenciar que els microorganismes que hi ha no hi són per casualitat, sinó que hi ha una organització: comparteixen nutrients, activitats i informació en el seu propi benefici. La nostra dieta hi pot influir, però hi ha una estructura general global molt determinada per les poblacions de bacteris. I aquest coneixement sorgeix del projecte europeu, no del nord-americà.

Però aquesta classificació també ha rebut crítiques, no tothom ho veu amb els vostres ulls.

És cert, i bona part d'aquestes crítiques han vingut d'investigadors nord-americans. Afirmen, i amb raó, que els infants no encaixen en la nostra classificació. Però això ja ho vam indicar en el primer article que vam publicar sobre els enterotips. La flora dels infants és



.....
 † Imatge. Francisco Guarner és gastroenteròleg a l'Hospital Vall d'Hebron, membre del Comitè Científic de l'Institut de Recerca Vall d'Hebron i investigador del consorci europeu MetaHIT.

molt inestable, de vegades predomina un gènere i més endavant en predomina un altre; per això no vam fer servir les seves mostres a l'hora de descriure la nostra proposta de classificació, senzillament no encaixen.

Als crítics tampoc no sembla encaixar-los que us referiu a gèneres en comptes d'espècies.

Si analitzéssim un bosc alpi suís i un d'austríac pel que fa a espècies potser veuríem que són diferents; però probablement no ho serien tant si els analitzéssim sota la lupa del gènere. És possible que en cada bosc hi hagi espècies diferents de pins, però potser en ambdós casos el gènere dominant sigui *Pinus*. I si comparem el gènere dominant del bosc alpi amb el del bosc amazònic segur que es distingeixen perfectament. Aquest mateix raonament és vàlid per als enterotips, centrar-se molt en el detall pot fer perdre aquesta visió global. Ara bé, hi ha una tercera línia crítica, i és que no sembla que els enterotips tinguin una rellevància clínica. Però això està començant a canviar.

A què es refereix?

Sabiem que alguns enterotips s'associaven a un tipus de dieta més proteica —*Bacteroides*— o més vegetariana —*Prevotella*—, però no havíem detectat malalties concretes associades a un enterotip o un

altre. No obstant això, recentment estem observant que més del 70 % dels pacients amb una flora intestinal poc diversa tenen l'enterotip *Bacteroides*, i que aquest mateix enterotip és més freqüent en diabètics de tipus 2. Per tant, podria ser que sí que tinguessin certa rellevància clínica. En cas de confirmar-se, però, el tractament no podria implicar un canvi d'enterotip, atès que és quelcom relativament estable; es pot modificar temporalment, però no de manera permanent.

Però pel que fa a espècies sí que clarament hi ha alteracions associades a malalties, no és així?

Sí. Hem pogut observar que hi ha un tipus de disbiosi, una irregularitat microbiana, que es troba present en la malaltia inflamatòria intestinal (MII) i en l'obesitat mòrbida. Hem vist que es redueix un grup de bacteris productors de butirat, que serveix de font d'energia a les cèl·lules del còlon, i es va substituint per bacteris proteolítics que viuen més enganxats a la paret intestinal i tenen més tendència a provocar inflamacions. Al final, la inflamació depèn de la genètica de cada individu: en alguns casos acaba en malaltia de Crohn, en altres en colitis ulcerosa i en altres en diabetis de tipus 2.

I aquesta disbiosi n'és la causa o la conseqüència?

Encara no ho sabem del cert, però s'estan fent estudis en aquesta línia. Un dels equips de MetaHIT va dur a terme un transplantament de femta —per sonda nasogàstrica— en afectats de diabetis de tipus 2. En alguns casos, el quadre clínic va revertir, però també es va veure que l'efecte positiu del transplantament no durava gaire, al cap de sis mesos desapareixia.

No podia ser així de fàcil.

No obstant això, en estudis amb afectats per MII —en què els brots s'alternen amb períodes relativament asimptomàtics— hem observat que algunes espècies de la flora poden ser factors predictius a l'hora d'indicar quan hi haurà un nou brot. Pacients que han perdut espècies crítiques, com ara *Faecalibacterium prausnitzii* i *Akkermansia*

«Alguns bacteris de la flora poden ser factors predictius per indicar quan hi haurà un nou brot de malaltia inflamatòria intestinal»

muciniphila, tenen més risc de patir un brot al cap d'un any. I això és important, perquè tenim tractaments per aconseguir que un brot de MII acabi remitent, però no sabem quan se'n tornarà a produir un altre.

I no es pot aturar la desaparició d'aquestes espècies crítiques?

Bé, per això estem estudiant l'ús de prebiòtics i de probiòtics. Els prebiòtics són substàncies que nosaltres no digerim, però que afecten el creixement dels bacteris del còlon. Com que sabem que hi ha factors microbians implicats en una mala evolució de la MII, el nostre objectiu és testear diversos prebiòtics per mirar de restaurar aquests factors i veure si això es tradueix en una ampliació del temps entre brots o un millor pronòstic. Val a dir que aquesta recerca l'estem fent amb el suport de l'Associació de Malalts de Crohn i Colitis Ulcerosa de Catalunya (ACCU), que organitza continuament activitats per recollir fons, cosa que agraïm moltíssim.

Queda dit. Compteu també amb la col·laboració de la indústria alimentària?

Sí, hem fet diversos estudis en col·laboració, tant pel que fa a prebiòtics com probiòtics. Amb Danone, per exemple, vam fer algun estudi pilot i vam observar que els probiòtics típics de l'alimentació van bé en aquests malalts, però no tenen un efecte curatiu.

Es refereix a bifidobacteris i lactobacils?

Els hem estudiat tots dos. Amb *Bifidobacterium* vam aconseguir millorar la qualitat de la flora només en aquells malalts que es trobaven en una situació millor; en pacients en fase aguda hi havia poca resposta. I això que ho vam fer servir juntament amb el tractament habitual, però no va ser suficient. De tota manera, els probiòtics comuns són ben tolerats per malalts de MII, però realment són bacteris que transiten pel nostre sistema digestiu sense romandre-hi, no són propis del nostre ecosistema intestinal. •

«Fem estudis amb prebiòtics per mirar de restaurar la flora i veure si això es tradueix en una ampliació del temps entre brots o un millor pronòstic»

